

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international(43) Date de la publication internationale  
6 mai 2004 (06.05.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2004/037830 A1(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07D 498/04, A61K 31/535, C07D 498/14, 265/38(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2003/003068(22) Date de dépôt international :  
17 octobre 2003 (17.10.2003)

(25) Langue de dépôt : français

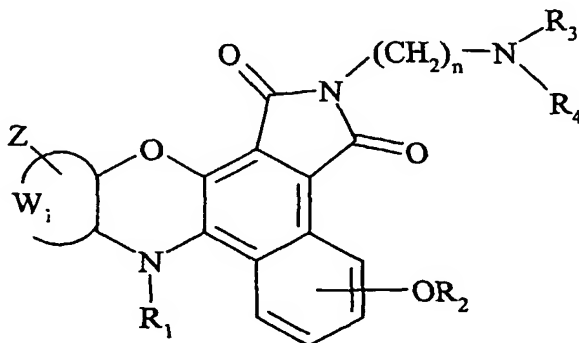
(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
02/12964 18 octobre 2002 (18.10.2002) FR(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : LES  
LABORATOIRES SERVIER [FR/FR]; 12, place de la  
Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : COUD-  
ERT, Gérard [FR/FR]; 430, rue de St Denis, F-45560  
Saint Denis en Val (FR) LEPIFRE, Franck [FR/FR];  
272, route d'Ardon, F-45160 Olivet (FR) CAIGNARD,Daniel-Henri [FR/FR]; 22, avenue de la République,  
F-78230 Le Pecq (FR) RENARD, Pierre [FR/FR];  
3, avenue du Parc, F-78150 Le Chesnay (FR) HICK-  
MAN, John [GB/FR]; 136, rue de Tocqueville, F-75017  
Paris (FR) PIERRE, Alain [FR/FR]; 9, chemin des  
Bois Janeaudes, F-78580 Les Alluets le Roi (FR).  
KRAUS-BERTHIER, Laurence [FR/FR]; 20, rue des  
Champarons, F-92700 Colombes (FR).(74) Représentant commun : LES LABORATOIRES  
SERVIER; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie  
Cedex (FR).(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,  
SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: SUBSTITUTED BENZOL[E] [1,4] OXAZINO[3,2-G] ISOINDOLE DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING  
SAME AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME(54) Titre : DERIVES DE BENZO (E) (1,4) OXAZINO & (3,2-G) ISOINDOLE SUBSTITUES, LEUR PROCEDE DE PREPA-  
RATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

(I)

(57) Abstract: The invention concerns compounds of formula (I), wherein: W<sub>1</sub> represents with the carbon atoms whereto it is bound, a phenyl group or a pyridinyl group; Z represents a group selected among a hydrogen atom, halogen, a linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, aryl, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arylalkyl, aryloxy, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arylalkoxy, hydroxy, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy group; R<sub>1</sub> is such as defined in the description; R<sub>2</sub> represents a hydrogen atom or a group of formula -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-R<sub>8</sub>; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> represent each a hydrogen atom, a linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, aryl, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arylalkyl group; n represents an

integer between 1 and 6 inclusive. The invention is useful for preparing medicines.

(57) Abrégé : Composés de formule (I) dans laquelle : W<sub>1</sub> représente avec les atomes de carbone auxquels il est lié, un groupement phényle ou un groupement pyridinyle, Z représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, halogène, groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, R<sub>1</sub> est tel que défini dans la description, R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement de formule -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-R<sub>8</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, n représente un entier compris entre 1 et 6 inclus. Médicaments.



FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

**Publiée :**

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

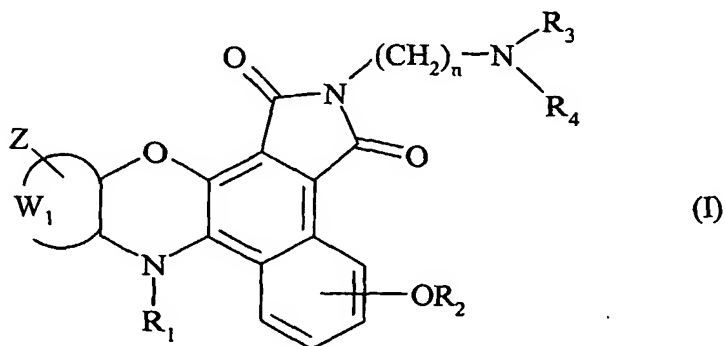
DERIVES DE BENZO(E) (1,4)OXAZINO(3,2-G) ISOINDOLE SUBSTITUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne les nouveaux dérivés benzo[e][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole substitués, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Les composés de la présente invention trouvent une utilisation thérapeutique intéressante grâce à leur activité antitumorale.

Dans la littérature, le J. Pharm. Sciences, 1974, 63(8), pp 1314-1316 décrit la synthèse de dérivés benzoxazinoquinoline qui possèdent des propriétés antitumorales. La demande de brevet EP 0841337 revendique des dérivés 7,12-dioxa-benzo[a]anthracénique substitués et décrit leurs propriétés anticancéreuses.

Les composés de la présente invention trouvent leur originalité à la fois dans leur structure et dans leur utilisation en tant qu'agent antitumoraux. Ils présentent également une biodisponibilité nettement supérieure par rapport à ceux de l'art antérieur.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- $W_1$  représente avec les atomes de carbone auxquels il est lié, un groupement phényle ou un groupement pyridinyle,
- $Z$  représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, halogène, groupement alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié,

aryloxy, arylalkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

- **R<sub>1</sub>** représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, -C(O)-R<sub>5</sub> et une chaîne alkylène (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié substitués par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisi parmi atomes d'halogène, groupements cyano, -OR<sub>6</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -C(O)R<sub>6</sub>, -C(O)-NHR<sub>6</sub>,

dans lesquels :

⇒ R<sub>5</sub> représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ou aryloxy,

⇒ R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou,

R<sub>6</sub> + R<sub>7</sub> forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les portent, un hétérocycle de 5 à 6 chaînons, monocyclique, contenant éventuellement au sein du système cyclique un second hétéroatome choisi parmi oxygène et azote,

- **R<sub>2</sub>** représente un atome d'hydrogène ou un groupement de formule -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-R<sub>8</sub> dans laquelle :

R<sub>8</sub> représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, -S(O)<sub>t</sub>-R<sub>6</sub> (dans lequel R<sub>6</sub> est tel que défini précédemment, t représente un entier compris entre 0 et 2 inclus) ou T<sub>1</sub>-R<sub>9</sub> (dans lequel T<sub>1</sub> représente une chaîne alkylène (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifiée et R<sub>9</sub> représente un groupement choisi parmi halogène, cyano, -OR<sub>6</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -C(O)H, -C(O)OR<sub>6</sub>, -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> dans lesquels R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont tels que définis précédemment),

- **R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>**, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou,

**R<sub>3</sub>** et **R<sub>4</sub>** forment ensemble, avec atome d'azote qui les portent, un hétérocycle de 5 à 6 chaînons, monocyclique, contenant éventuellement au sein du système cyclique un second hétéroatome choisi parmi oxygène et azote,

- n représente un entier compris entre 1 et 6 inclus

5 leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

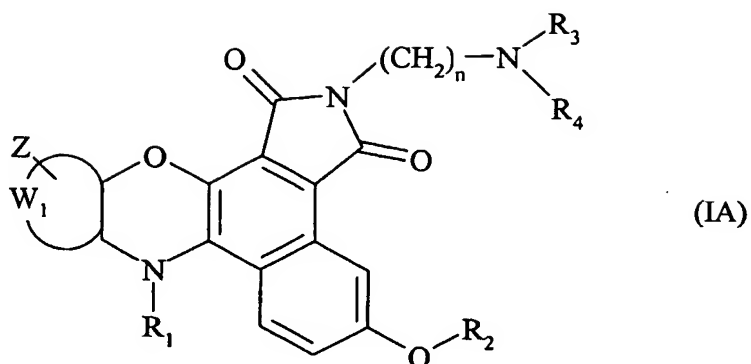
étant entendu que par aryle, on comprend un groupement phényle, naphtyle, dihydronaphtyle, tétrahydronaphtyle, indényle ou indanyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents,  
10 choisis parmi halogène, alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, triahalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, et amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique,  
15 lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, etc...

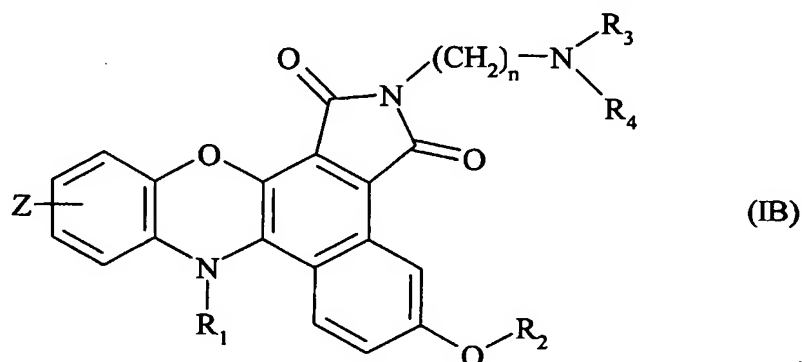
Les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus  
20 particulièrement à la formule (IA) :

4



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $W_1$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis dans la formule (I).

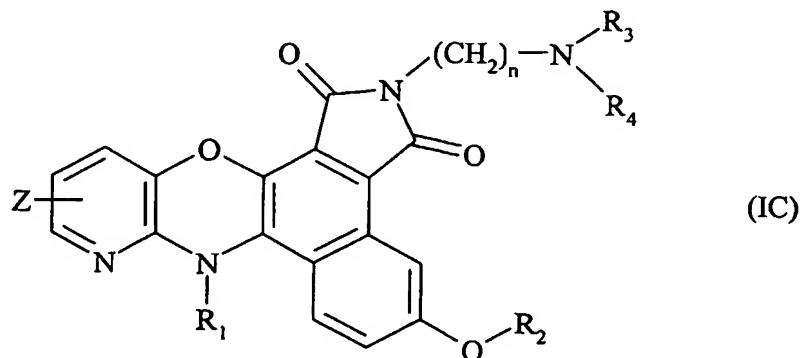
Selon une deuxième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IB)



5

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis précédemment.

Selon une troisième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IC) :



10

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis précédemment.

D'une façon intéressante, le groupement Z préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène.

5 D'une autre façon intéressante, le groupement  $R_1$  préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène et le groupement  $-C(O)-R_5$  dans lequel  $R_5$  représente plus particulièrement un atome d'hydrogène.

D'une façon avantageuse, le groupement  $R_2$  préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène et le groupement  $-CH_2CH_2O-R_8$  dans lequel  $R_8$  représente plus particulièrement un atome d'hydrogène.

10 D'une façon très avantageuse, les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels n représente le nombre entier 2.

De façon particulièrement avantageuse, les groupements  $R_3$  et  $R_4$ , préférés selon l'invention, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié.

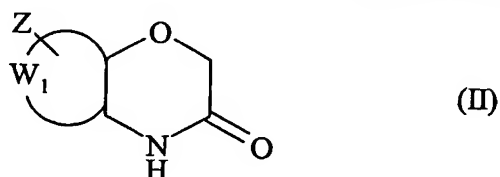
Les composés préférés selon l'invention sont le :

- 15
- 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-hydroxybenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione,
  - 2-[2-(diéthylamino)éthyl]-5-hydroxybenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione,
  - 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)-2,3-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-8-carbaldéhyde-1,3-dione,
  - 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)benzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione,
  - 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthylméthanesulfonate)benzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione,
  - 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)benzo[e]pyrido[2',3':5,6][1,4]-oxazino[3,2-g]isoindole-1,3-dione.
- 20

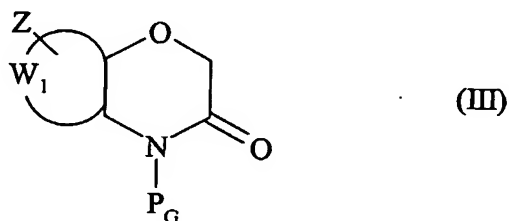
25 Les énantiomères, diastéréoisomères, N-oxydes, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés font partie intégrante

de l'invention.

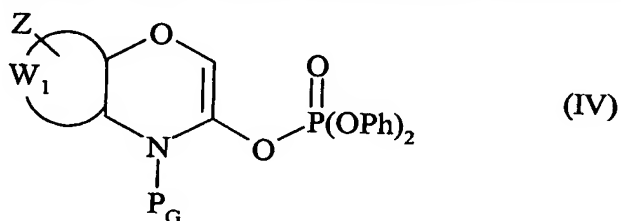
L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



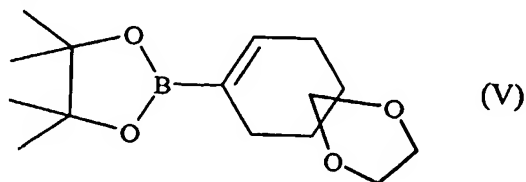
- 5 dans laquelle  $W_1$  et Z sont tels que définis dans la formule (I),  
composé de formule (II) dont on protège la fonction amine avec un groupement protecteur  $P_G$  bien connu de l'homme de l'art pour conduire au composé de formule (III) :



- 10 dans laquelle  $P_G$  représente un groupement tert-butyloxycarbonyl ou phénoxycarbonyl et  
 $W_1$  et Z sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (III) qui est traité par du diisopropylamidure de lithium suivi de chlorophosphate de diphenyle pour conduire au composé de formule (IV) :

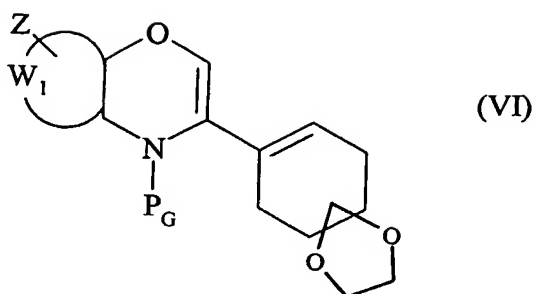


- 15 dans laquelle  $P_G$ ,  $W_1$ , et Z sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (IV) qui est traité, en présence de chlorure de  
bis(triphénylphosphine)palladium, par un composé de formule (V) :



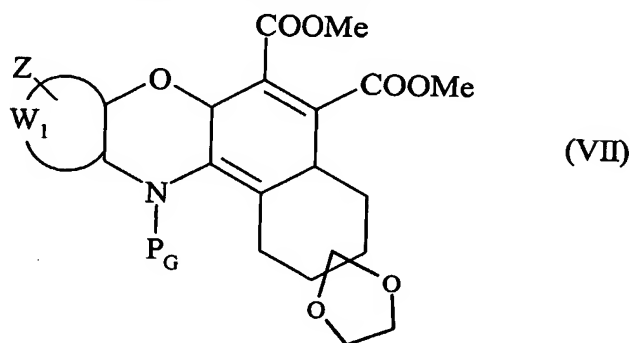
pour conduire au composé de formule (VI) :





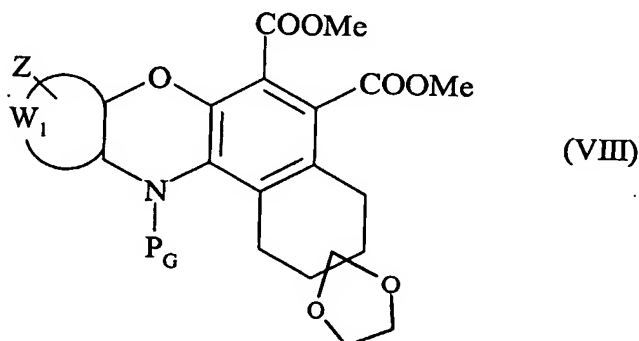
dans laquelle  $P_G$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (VI) qui est :

- soit traité sous atmosphère inerte, par de l'acétylène dicarboxylate de diméthyle,

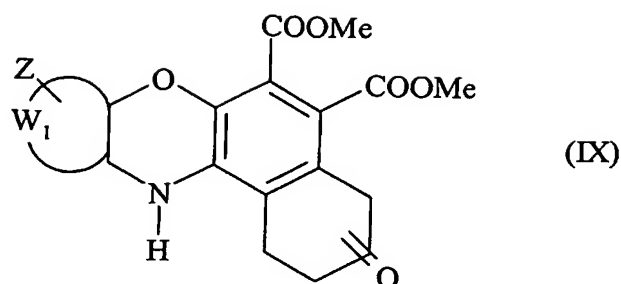


dans laquelle  $P_G$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (VII) qui est :

- soit mis en présence de N-bromosuccinimide et de peroxyde de benzoyle, pour  
conduire au composé de formule (VIII) :

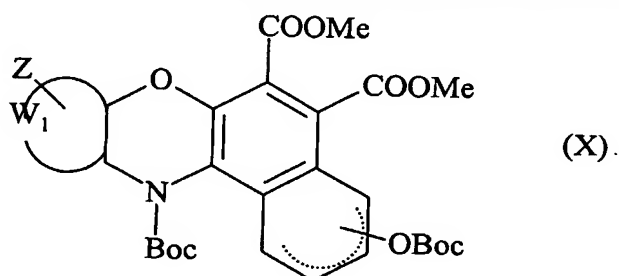


dans laquelle  $P_G$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (VIII) qui est soumis à l'action d'acide chlorhydrique pour conduire au  
composé de formule (IX) :



(IX)

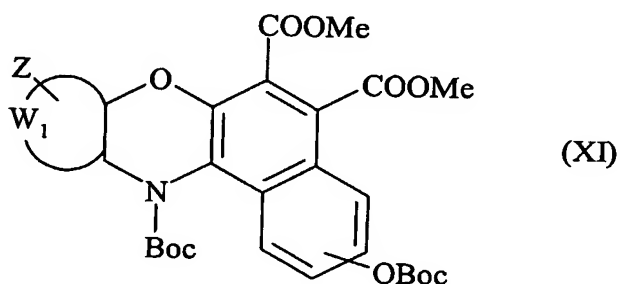
dans laquelle W<sub>1</sub> et Z sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (IX) qui est soumis à l'action de di-tert-butylidicarbonate en présence  
de 4-diméthylaminopyridine, pour conduire au composé de formule (X) :



(X)

5

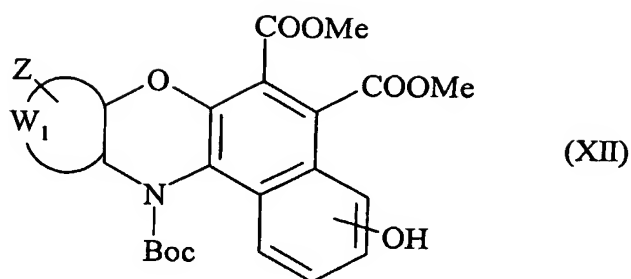
dans laquelle  $\text{-----}$  représente une liaison simple ou double, Boc représente un groupement  
tert-butyloxycarbonyl et W<sub>1</sub> et Z sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (X) qui est soumis à l'action de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-  
benzoquinone, pour conduire au composé de formule (XI) :



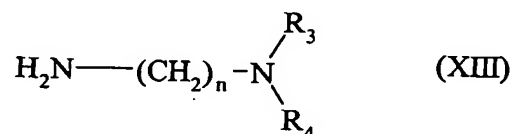
(XI)

10

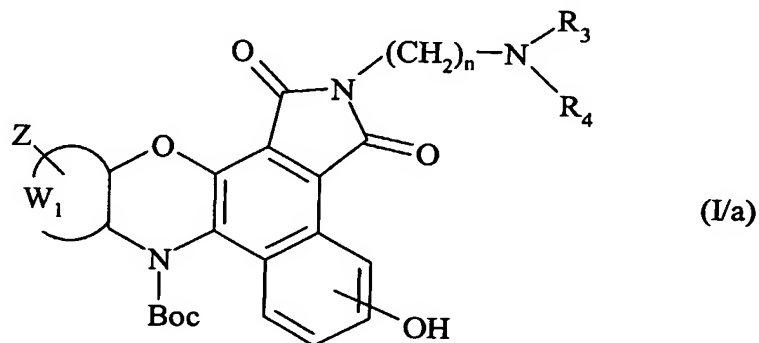
dans laquelle Boc, W<sub>1</sub> et Z sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (XI) qui est soumis à l'action de méthanolate de sodium puis qui est  
hydrolysé pour conduire au composé de formule (XII) :



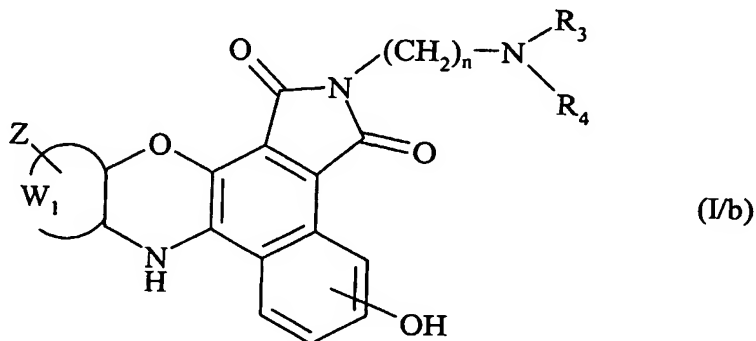
dans laquelle Boc,  $W_1$  et Z sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (XII) qui est soumis à l'action d'un composé de formule (XIII) :



- 5 dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$  et  $n$  sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :

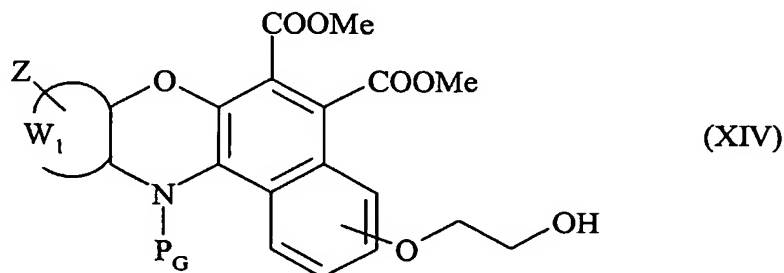


- dans laquelle Boc,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $W_1$ , Z et  $n$  sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (I/a) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction  
10 que le composé de formule (VIII), pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



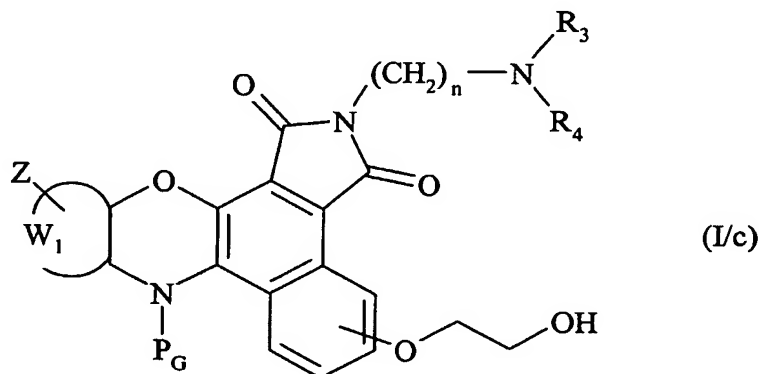
dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $W_1$ , Z et  $n$  sont tels que définis précédemment,

- ♦ soit soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (X), pour conduire au composé de formule (XIV) :



dans laquelle  $P_G$ ,  $W_1$ , et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

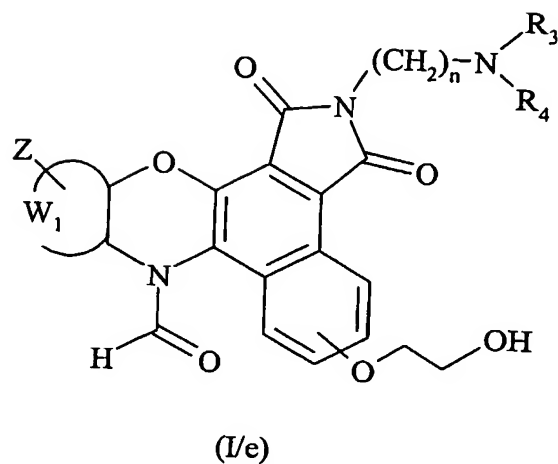
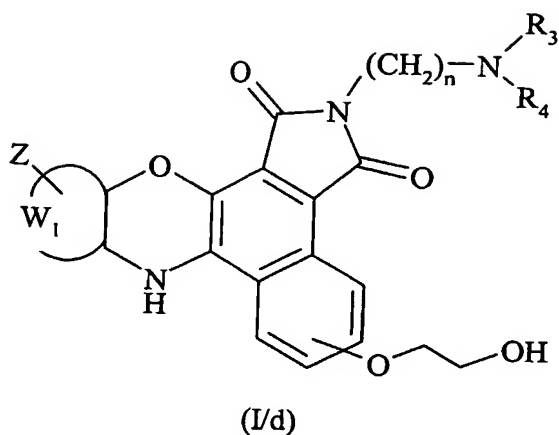
- 5 composé de formule (XIV) qui est soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (XII), pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle  $P_G$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $W_1$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis précédemment,

- 10 composés de formule (I/c) qui est :

- soit éventuellement soumis à l'action d'acide formique pour conduire aux composés de formule (I/d) et (I/e), cas particuliers des composés de formule (I) :

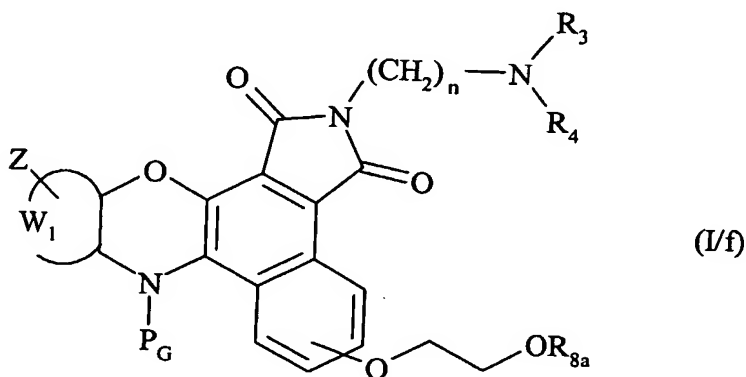


dans laquelle R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, W<sub>1</sub>, Z et n sont tels que définis précédemment,

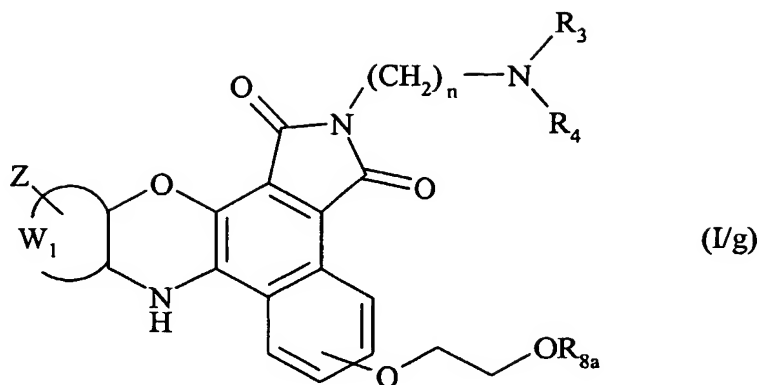
- soit éventuellement soumis à l'action d'un composé de formule (XV) :



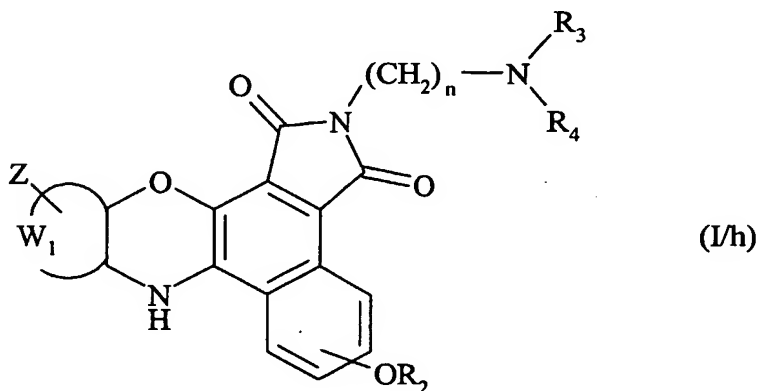
dans laquelle G représente un groupement partant et R<sub>8a</sub>, différent de atome d'hydrogène, prend la même définition que R<sub>8</sub> dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I),



dans laquelle P<sub>G</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>8a</sub>, W<sub>1</sub>, Z et n sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/f) dont on déprotège éventuellement la fonction amine selon des méthodes classiques de la synthèse organique pour conduire au composé de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :



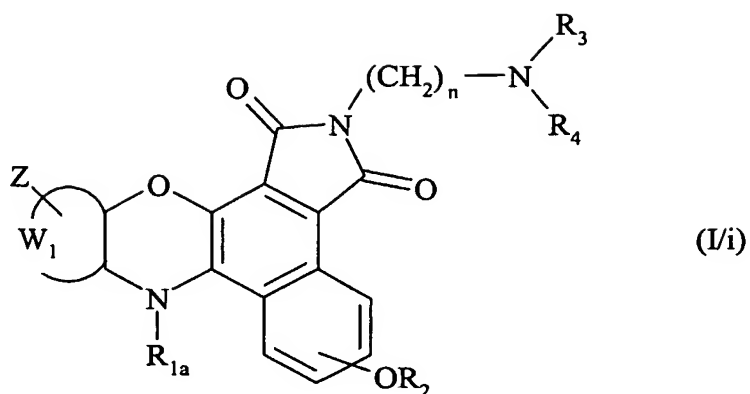
dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{8a}$ ,  $W_1$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis précédemment,  
les composés de formule (I/b), (I/d) et (I/g) forment les composés de formule (I/h) :



- 5 dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $W_1$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis précédemment,  
composés de formule (I/h) qui sont éventuellement soumis à l'action d'un composé de  
formule (XVI) :

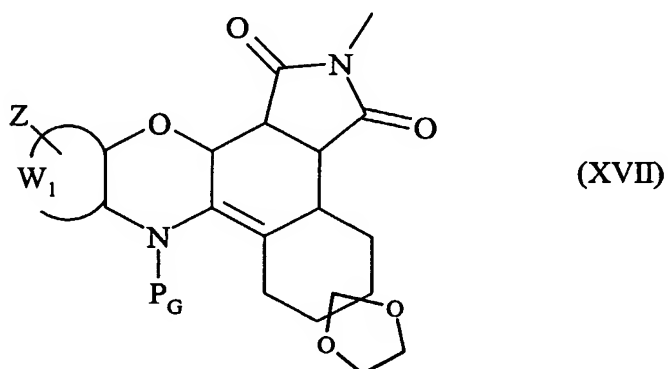


- 10 dans laquelle  $R_{1a}$ , différent de atome d'hydrogène, prend la même définition que  $R_1$  dans la  
formule (I) et  $G$  est tel que défini précédemment, pour conduire au composé de formule  
(I/i), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle  $R_{1a}$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $W_1$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis précédemment,

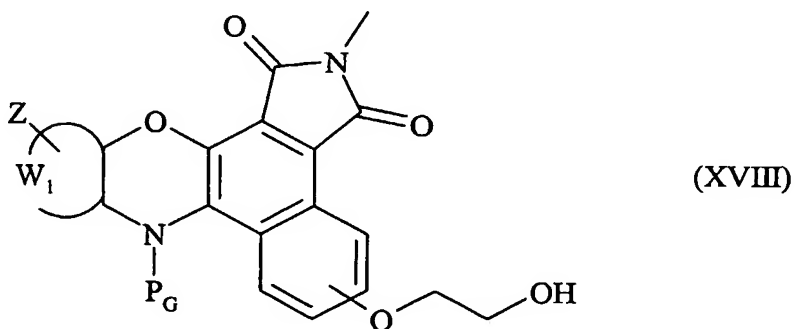
- soit traité avec du N-méthylmaléimide, pour conduire au composé de formule (XVII) :



5

dans laquelle  $P_G$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

composé de formule (XVII) qui est soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (VII) pour conduire au composé de formule (XVIII) :



- 10 dans laquelle  $P_G$ ,  $W_1$ , et  $Z$  sont tels que définis précédemment, composé de formule (XVIII) qui est soumis aux mêmes conditions de réactions que le composé de formule (XII) pour conduire au composé de formule (I/d) tel que décrit précédemment,

les composés de formule (I/a) à (I/i) forment l'ensemble des composés de formule (I), que l'on purifie le cas échéant, selon des techniques classiques de purification, qui peuvent si on le désire, être séparés en leurs différents isomères, selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs N-oxydes et, le cas échéant, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

L'invention concerne également les composés de formules (X), (XI) et (XIV) qui sont des intermédiaires de synthèse utiles dans la préparation des composés de formule (I).

Les composés de formule (II), (V), (XIII), (XV) et (XVI) sont soit des composés commerciaux, soit obtenus selon des méthodes classiques de la synthèse organique facilement accessible à l'homme du métier.

Les composés de formule (I) possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. Ils ont une excellente cytotoxicité *in vitro* non seulement sur des lignées leucémiques mais également sur des lignées de tumeurs solides, ils ont également une action sur le cycle cellulaire et sont actifs *in vivo*, sur un modèle leucémique. Ces propriétés permettent leur utilisation en thérapeutique en tant qu'agents antitumoraux.

Parmi les types de cancers que les composés de la présente invention peuvent traiter, on peut citer à titre non limitatif les adénocarcinomes et carcinomes, sarcomes, gliomes et leucémies.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant les produits de formule (I), ses énantiomères, diastéréoisomères, N-oxydes ou un de leurs sels d'addition à une base ou un acide pharmaceutiquement acceptables, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, il sera cité plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire, et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés



sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables ou buvables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales.

De part les propriétés pharmacologiques caractéristiques des composés de formule (I), les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif lesdits composés de formule (I), sont donc particulièrement utiles pour le traitement des cancers.

5 La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique et des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 et 400 mg par jour, en une ou plusieurs administrations.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

10 Les structures des composés décrits dans les exemples ont été déterminées selon les techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, résonance magnétique nucléaire, spectrométrie de masse, ...).

**PREPARATION A : 3-[(diphénoxyphosphoryl)oxy]-4*H*-1,4-benzoxazine-4-carboxylate de tert-butyle**

15 **Stade A** : 2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazine-3-one-4-carboxylate de tert-butyle

Sous atmosphère inerte, 73 mmol de 2*H*-1,4-benzoxazine-3-one sont dissous dans 100 ml d'acétonitrile en présence de 3,65 mmol de 4-diméthylaminopyridine et 80 mmol de dicarbonate de di-tert-butyle. Le milieu est laissé sous agitation pendant 4 heures. Après concentration, le résidu est repris par l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par  
20 une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Après évaporation du solvant et purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 8/2), le produit attendu est isolé.

**Point de fusion** : 72°C.

IR(KBr) :  $\nu_{C=O} = 1713, 1779 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{COC} = 1148 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse :  $m/z$  250 ( $M + 1$ ).

Stade B : 3-[(diphénoxyphosphoryl)oxy]-4H-1,4-benzoxazine-4-carboxylate de tert-butyle

Sous atmosphère anhydre, 12 mmol de TMEDA sont additionnés à une solution de 10 mmol du produit obtenu au stade A précédent dans 50 ml de THF anhydre. Après avoir refroidie la solution à  $-78^{\circ}\text{C}$ , 12 mmol de LDA 2M (dans une solution heptane /THF) sont ajoutés goutte à goutte. Après 2 heures d'agitation 12 mmol de chlorophosphate de diphényle sont ajoutés goutte à goutte au mélange réactionnel qui est maintenue pendant 2 heures supplémentaires à  $-78^{\circ}\text{C}$ . Après retour à température ambiante, la solution est hydrolysée puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Après purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 9/1), le produit attendu est isolé.

Point de fusion :  $64^{\circ}\text{C}$ .

IR(KBr) :  $\nu_{C=O} = 1732 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{P=O} 1313 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse :  $m/z$  482 ( $M + 1$ ).

**PREPARATION B : 3-[(diphénoxyphosphoryl)oxy]-2,3-dihydro-4H-pyrido  
[3,2-b][1,4]oxazine-4-carboxylate de phényle**

Stade A : 2,3-dihydro-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazine-3-one-4-carboxylate de phényle

Sous atmosphère anhydre, une solution de 10 mmol de 2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one dans 50 ml de tétrahydrofurane est refroidie à  $-78^{\circ}\text{C}$ . A cette température, 11 mmol d'une solution de *n*-butyllithium à 1,6M dans l'hexane sont ajoutés goutte à goutte. Après 30 minutes de temps de contact à  $-78^{\circ}\text{C}$ , 11 mmol de chloroformiate de phényle sont ajoutés goutte à goutte et l'agitation est maintenue pendant 2 heures supplémentaires. Après retour à température ambiante, la solution est hydrolysée puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 8/2), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 97°C.

IR(KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1717  $\text{cm}^{-1}$  ; 1803  $\text{cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : m/z 271 (M + 1).

5 Stade B : 3-[(diphénoxyphosphoryl)oxy]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazine-4-carboxylate de phényle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de la préparation A à partir du composé du stade précédent.

Point de fusion : 82°C.

IR(KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1749  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{P=O}$  1294  $\text{cm}^{-1}$ .

10 Spectre de masse : m/z 503 (M + 1).

### **PREPARATION C : 8-(pinacolboronyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]déc-7-ène**

Stade A : 8-(trifluorométhyl)sulfonyloxy-1,4-dioxaspiro[4.5]déc-7-ène

15 Sous atmosphère anhydre, une solution de 6,4 mmol de LDA 2M dans un mélange de THF/heptane est dilué dans 8 ml de THF. La température est abaissée à -78°C, puis 6,4 mmol de 1,4-dioxaspiro[4.5]décan-8-one en solution dans 8 ml de THF sont ajoutés lentement. Le milieu réactionnel est agité 2 heures à cette température et 9,6 mmol de N-phényltri fluorométhanesulfonimide en solution dans 8 ml de THF sont additionnés. Après agitation 15 minutes à -78°C puis retour à température ambiante pendant la nuit, le milieu est concentré. Après purification sur gel d'alumine neutre (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 95/5), le produit attendu est isolé.

20 IR(film NaCl) :  $\nu_{C=C}$  = 1692  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{SO_2}$  = 1418  $\text{cm}^{-1}$ .

Stade B : 8-(pinacolboronyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]déc-7-ène

Sous atmosphère inerte, 0,7 mmol du produit obtenu au stade A précédent, 1,05 mmol de pinacolborane, 0,028 mmol de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (II),

0,084 mmol de triphénylarsine et 2,1 mmol de triéthylamine sont mélangés dans 3 ml de toluène puis chauffé à 80°C pendant 2 heures. Après refroidissement, le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle, lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Après purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 9/1), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 58°C.

IR(KBr) :  $\nu_{C=C}$  = 1635  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{COC}$  = 1115, 1143  $\text{cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : m/z 267 (M + 1).

**EXEMPLE 1 : 8-(tert-butoxycarbonyl)-2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-hydroxy-2,3-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione**

Stade A : 3-(1,4-dioxaspiro[4.5]déc-7-èn-8-yl)-4H-1,4-benzoxazine-4-carboxylate de tert-butyle

Sous atmosphère inerte, une solution 1M de 1 mmol du produit de la préparation A et 5 % de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (II) dans du tétrahydrofurane est agitée pendant 10 minutes à température ambiante 1,5 mmol du produit de la préparation C, quelques gouttes d'éthanol et 2 mmol d'une solution aqueuse de carbonate de sodium 2M sont ajoutés au mélange réactionnel qui est ensuite porté à reflux pendant une heure. Après refroidissement et hydrolyse, la solution est extraite par l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 6/4), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 92-93°C.

IR(KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1711  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{COC}$  = 1113, 1163  $\text{cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : m/z 372 (M + 1).

Stade B : 12-(tert-butoxycarbonyl)-3,3-(1,2-éthylènedioxy)-1,2,3,4,4a,6a-hexahydro-12H-benzo[a]phénoxazine-5,6-dicarboxylate de diméthyle

Dans un système clos, 8 mmol du produit obtenu au stade A précédent et 40 mmol d'acétylène dicarboxylate de diméthyle sont agités à 80°C pendant 22 heures. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 7/3), le produit attendu est isolé.

5 Point de fusion : 234-235°C.

IR(KBr) :  $\nu_{C=O} = 1728 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{COC} = 1152 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : m/z 514 (M + 1).

Stade C : 12-(tert-butoxycarbonyl)-3,3-(1,2-éthylènedioxy)-1,2,3,4-tétrahydro-12H-benzo[a]phénoxazine-5,6-dicarboxylate de diméthyle

10 Sous atmosphère inerte, 0,92 mmol du produit obtenu au stade B précédent et 2,75 mmol de N-bromosuccinimide recristallisé sont chauffés dans 23 ml de tétrachlorure de carbone distillé pendant 10 minutes à reflux à l'aide d'une lampe de 60 W en présence d'une quantité catalytique de peroxyde de benzoyle. Après refroidissement, la solution est filtrée puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de  
15 pétrole/acétate d'éthyle : 6/4), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : < 50°C.

IR(KBr) :  $\nu_{C=O} = 1701, 1717, 1733 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{COC} = 1152, 1195 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : m/z 512 (M + 1).

20 Stade D : 3-oxo-1,3,4,12-tétrahydro-2H-benzo[a]phénoxazine-5,6-dicarboxylate de diméthyle

3 ml d'acide chlorhydrique 12M sont ajoutés goutte à goutte à 0,6 mmol du produit obtenu au stade C précédent dissous dans 3 ml d'éthanol. Le mélange est agité 1,5 heures à température ambiante. Après neutralisation par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extraction avec de l'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée sur sulfate  
25 de magnésium, filtrée, concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 5/5 à 0/10), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 250-251°C.

IR(KBr) :  $\nu_{C=O} = 1695, 1720 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH} = 3430 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : m/z 366 (M + 1).

Stade E : 12-(tert-butoxycarbonyl)-3-[(tert-butoxycarbonyl)oxy]-1,2-dihydro-12H-benzo[a]phénoxazine-5,6-dicarboxylate de diméthyle

Sous atmosphère inerte, 0,69 mmol du composé obtenu au stade D précédent sont dissous dans 10 ml de tétrahydrofurane. Après addition de 1,73 mmol de 4-diméthylaminopyridine et 1,73 mmol de di-tert-butylidicarbonate, le milieu est laissé sous agitation pendant 12 heures. Après concentration, le résidu est repris par l'acétate d'éthyle et lavé deux fois par une solution d'acide chlorhydrique 1M. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée, permettant d'obtenir le produit attendu.

IR(film NaCl) :  $\nu_{C=O} = 1728, 1756 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{COC} = 1139 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : m/z 568 (M + 1).

Stade F : 12-(tert-butoxycarbonyl)-3-[(tert-butoxycarbonyl)oxy]-12H-benzo[a]phénoxazine-5,6-dicarboxylate de diméthyle

Sous atmosphère inerte 0,62 mmol du composé obtenu au stade E précédent sont dissous dans 5 ml de toluène en présence de 4,96 mmol de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone et le milieu est chauffé à 90°C pendant 24 heures. Après refroidissement et concentration, le milieu réactionnel est repris par du dichlorométhane et lavé par une solution de soude à 8 %. La phase aqueuse est extraite par le dichlorométhane et les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Après purification par chromatographie su gel silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 7/3), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 101-102°C.

IR(KBr) :  $\nu_{C=O} = 1731, 1739, 1756, 1766 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{COC} = 1149 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : m/z 566 (M + 1).

Stade G : 12-(tert-butoxycarbonyl)-3-hydroxy-12H-benzo[a]phénoxazine-5,6-dicarboxylate de diméthyle

Sous atmosphère inerte, 0,28 mmol du composé obtenu au stade F précédent sont dissous dans 2 ml de méthanol en présence de 0,34 mmol de méthylate de sodium. Le milieu est laissé sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Après concentration et hydrolyse, le milieu est extrait par l'acétate d'éthyle, séché sur sulfate de magnésium, filtré et évaporé. Après purification par chromatographie sur gel silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 7/3), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 90-91°C (décomposition).

IR(KBr) :  $\nu_{C=O} = 1722 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{COC} = 1152 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{OH} = 3442 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : m/z 466 (M + 1).

10 Stade H : 8-(tert-butoxycarbonyl)-2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-hydroxy-2,3-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione

Sous atmosphère inerte, 0,26 mmol du composé obtenu au stade G précédent sont chauffés à 100°C dans 4 ml de N,N-diméthyléthylène diamine pendant 7 heures. Après refroidissement l'excès de diamine est évaporé. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 95/5), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 190°C (dégradation).

IR(KBr) :  $\nu_{C=O} = 1705, 1762 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{CO} = 1249 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{OH} = 3446 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : m/z 490,5 (M + 1).

**EXEMPLE 2** : chlorhydrate de 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-hydroxybenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione

3 ml d'acide chlorhydrique 12M sont ajoutés goutte à goutte à 0,2 mmol du composé de l'exemple 1 dissous dans 4 ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est agité 1,5 heures à température ambiante puis concentré. Par addition d'éther éthylique, il se forme un précipité qui est filtré, permettant d'obtenir le produit attendu.

IR(KBr) :  $\nu_{C=O} = 1686, 1744 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH, OH} = 3431 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : m/z 390 (M + 1).

**EXEMPLE 3 :** 8-(tert-butoxycarbonyl)-2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)-2,3-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione

Stade A : 12-(tert-butoxycarbonyl)-3-(2-hydroxyéthoxy)-12H-benzo[a]phénoxazine-5,6-dicarboxylate de diméthyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade F de l'exemple 1 à partir du composé du stade B de l'exemple 1.

Point de fusion : 87-88°C.

IR(KBr) :  $\nu_{C=O} = 1725 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{OH} = 3440 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : m/z 510 (M + 1).

Stade B : 8-(tert-butoxycarbonyl)-2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)-2,3-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade H de l'exemple 1 à partir du composé du stade A précédent.

Point de fusion : > 80°C (dégradation).

IR(KBr) :  $\nu_{C=O} = 1707, 1763 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{OH} = 3447 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : m/z 534 (M + 1).

**EXEMPLE 4 :** 8-(tert-butoxycarbonyl)-2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-{2-[(méthylsulfonyl)oxy]éthoxy}-2,3-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione

Sous atmosphère inerte, 0,93 mmol de triéthylamine puis 0,93 mmol de chlorure de mésyle sont ajoutés à une solution de 0,06 mmol du composé de l'exemple 3 dans 3 ml de dichlorométhane à 0°C. L'agitation est maintenue à 0°C pendant 8 heures. A température ambiante, la solution est hydrolysée puis extraite par le dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 95/5), le produit attendu est isolé.



Point de fusion : 70-80°C (gomme).

IR(KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1707, 1763  $\text{cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : m/z 612 (M + 1).

**EXEMPLE 5 :** 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-{2-[(méthylsulfonyl)oxy]éthoxy}-  
1,2,3,8-tétrahydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione

0,03 mmol du composé de l'exemple 4 sont dissous dans 1 ml d'acide formique et laissé sous agitation à température ambiante pendant 3 heures. Après concentration, le résidu est repris par le dichlorométhane et lavé avec une solution de carbonate de sodium 2M puis avec de l'eau. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 9/1), le produit attendu est isolé.

IR(KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1686, 1702  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH}$  = 3432  $\text{cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : m/z 512 (M + 1).

**EXEMPLE 6 :** 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)benzo[a]pyrrolo  
[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 à partir du composé de l'exemple 3.

Point de fusion : 216°C (gomme).

IR(KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1690, 1741  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH}$  = 3427  $\text{cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : m/z 434 (M + 1).

**EXEMPLE 7 :** 8-(formyl)-2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)benzo  
[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione

Le produit attendu est obtenu lors de la purification par chromatographie sur gel de silice de l'exemple 6.

Point de fusion : 202°C.

IR(KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1693, 1732  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH}$  = 3428  $\text{cm}^{-1}$ .

Spectre de masse :  $m/z$  462 ( $M + 1$ ).

**EXEMPLE 8** : 8-(phénoxycarbonyl)-5-(2-hydroxyéthoxy)-2-méthyl-2,3-dihydrobenzo[e]pyrido[2',3':5,6][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole-1,3-dione

5 Stade A : 3-(1,4-dioxaspiro[4.5]déc-7-èn-8-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazine-4-carboxylate de phényle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé du stade A de l'exemple 1 à partir du composé de la préparation B.

IR(KBr) :  $\nu_{C=O} = 1741 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{COC} = 1111, 1197 \text{ cm}^{-1}$ .

10 Spectre de masse :  $m/z$  393 ( $M + 1$ ).

Stade B : 8-(phénoxycarbonyl)-5,5-(1,2-éthylènedioxy)-2-méthyl-2,3,3a,3b,4,5,6,7,13a,13b-décahydrobenzo[e]pyrido[2',3':5,6][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole-1,3-dione

15 Dans un système clos, 1 mmol du produit obtenu au stade A précédent et 3 mmol de N-méthylmaléimide sont agités à 95°C pendant 2 heures en présence de quelques gouttes de toluène. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 6/4), le produit est isolé.

Point de fusion : 150°C (gomme).

IR(KBr) :  $\nu_{C=O} = 1701, 1786 \text{ cm}^{-1}$ .

20 Spectre de masse :  $m/z$  504 ( $M + 1$ ).

Stade C : 8-(phénoxycarbonyl)-5-(2-hydroxyéthoxy)-2-méthyl-2,3-dihydrobenzo[e]pyrido[2',3':5,6][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole-1,3-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade C de l'exemple 1 à partir du composé du stade B précédent.

25 Point de fusion : 250°C (gomme).

IR(KBr) :  $\nu_{C=O} = 1707, 1752 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{COC} = 1191 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{OH} = 3463 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse :  $m/z$  498 ( $M + 1$ ).

**EXEMPLE 9 : 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)benzo[e]pyrido  
[2',3':5,6][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole-1,3-dione**

- 5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade H de l'exemple 1 à partir du composé de l'exemple 8.

Spectre de masse :  $m/z$  435 ( $M + 1$ ).

**EXEMPLE 10 : 8-(tert-butoxycarbonyl)-2-[2-(diéthylamino)éthyl]-5-hydroxy-2,3-  
dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione**

- 10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade H de l'exemple 1 à partir du composé du stade G de l'exemple 1 et de N,N-diéthyléthylène diamine.

**EXEMPLE 11 : 2-[2-(diéthylamino)éthyl]-5-hydroxybenzo[a]pyrrolo[3,4-c]  
phénoxazine-1,3-dione**

- 15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 à partir du composé de l'exemple 10.

**ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION**

**EXEMPLE 12 : Activité in vitro**

✧ Leucémie murine L1210

- 20 La leucémie murine L1210 a été utilisée in vitro. Les cellules sont cultivées dans du milieu de culture RPMI 1640 complet contenant 10 % de sérum de veau fœtal, 2 mM de glutamine, 50 U/ml de pénicilline, 50 µg/ml de streptomycine et 10 mM d'Hepes, pH : 7,4. Les cellules sont réparties dans des microplaques et exposées aux composés cytotoxiques

pendant 4 temps de doublement, soit 48 heures. Le nombre de cellules viables est ensuite quantifié par un essai colorimétrique, le Microculture Tetrazolium Assay (J. Carmichael et al., Cancer Res.; 47, 936-942, (1987)). Les résultats sont exprimés en  $IC_{50}$ , concentration en cytotoxique qui inhibe à 50 % la prolifération des cellules traitées. Tous les produits de l'invention montrent une bonne cytotoxicité sur cette lignée cellulaire. A Titre d'exemple, le composé de l'exemple 2 présente une  $IC_{50}$  de 0,25  $\mu M$  sur L1210.

◇ Lignées cellulaires humaines

Les composés de l'invention ont également été testés sur des lignées cellulaires humaines issues de tumeurs solides selon le même protocole expérimental que celui décrit sur la leucémie murine L1210 mais avec des temps d'incubation de 4 jours au lieu de 2 jours. A titre indicatif, le composé de l'exemple 2 présente un  $IC_{50}$  de 0,27  $\mu M$  sur le carcinome de la prostate DU145, 0,16  $\mu M$  sur le carcinome pulmonaire non à petites cellules A549, 0,6  $\mu M$  sur le carcinome du colon HT-29 et 0,26  $\mu M$  sur le carcinome épidermoïde KB-3-1.

Ces différents résultats démontrent clairement le fort potentiel anti-tumoral des composés de l'invention, sur les leucémie et les tumeurs solides.

**EXEMPLE 13 : Action sur le cycle cellulaire**

Les cellules L1210 sont incubées pendant 21 heures à 37°C en présence de différentes concentrations en produit testés. Les cellules sont ensuite fixées par de l'éthanol à 70 % (v/v), lavées deux fois dans du PBS et incubées 30 minutes à 20°C dans du PBS contenant 100  $\mu g/ml$  de RNase et 50  $\mu g/ml$  d'iodure de propidium. Les résultats sont exprimés en pourcentage des cellules accumulées en phase G2+M après 21 heures par rapport au témoin (témoin : 20 %). Les composés de l'invention sont particulièrement intéressants. Ainsi, ils induisent une accumulation d'au moins 80 % des cellules en phase G2 + M après 21 heures à une concentration inférieure à 2,5  $\mu M$ .

**EXEMPLE 14 : Activité in vivo*****Activité antitumorale sur la leucémie P 388***

La lignée P388 (leucémie murine) a été fournie par le National Cancer Institute (Frederick, USA). Les cellules tumorales ( $10^6$  cellules) ont été inoculées au jour 0 dans la cavité péritonéale de souris B6D2F1 femelles (Iffa Credo, France). Six souris de 18 à 20 g ont été utilisées par groupe expérimental. Les produits ont été administrés par voie intrapéritonéale au jour 1.

L'activité antitumorale est exprimée en % de T/C :

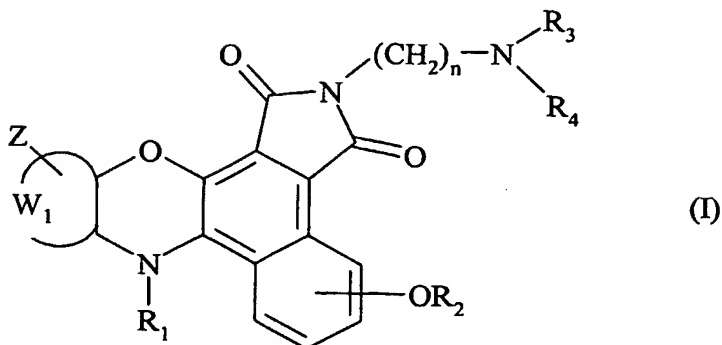
$$\text{T/C \% (souris)} = \frac{\text{Temps de survie médian des animaux traités}}{\text{Temps de survie médian des animaux contrôles}} \times 100$$

Les résultats obtenus montrent une excellente activité in vivo sur le modèle leucémique P 388 avec un T/C de 210 % pour une dose de 50 mg/kg, ainsi qu'une faible toxicité des composés témoin d'un excellent index thérapeutique.

**EXEMPLE 15 : Composition pharmaceutique : soluté injectable**

Composé de l'exemple 2 ..... 10 mg

Eau distillée pour préparations injectables ..... 25 ml

**REVENDICATIONS****1. Composés de formule (I) :**

dans laquelle :

- **W<sub>1</sub>** représente avec les atomes de carbone auxquels il est lié, un groupement phényle ou un groupement pyridinyle,
- **Z** représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, halogène, groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
- **R<sub>1</sub>** représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, -C(O)-R<sub>5</sub> et une chaîne alkylène (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié substitués par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisi parmi atomes d'halogène, groupements cyano, -OR<sub>6</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -C(O)R<sub>6</sub>, -C(O)-NHR<sub>6</sub>,

dans lesquels :

- ⇒ R<sub>5</sub> représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ou aryloxy,
- ⇒ R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou,

$R_6 + R_7$  forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les portent, un hétérocycle de 5 à 6 chaînons, monocyclique, contenant éventuellement au sein du système cyclique un second hétéroatome choisi parmi oxygène et azote,

- $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement de formule  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-R_8$  dans laquelle :

$R_8$  représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié,  $-\text{S}(\text{O})_t-R_6$  (dans lequel  $R_6$  est tel que défini précédemment,  $t$  représente un entier compris entre 0 et 2 inclus) ou  $\text{T}_1-R_9$  (dans lequel  $\text{T}_1$  représente une chaîne alkylène ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifiée et  $R_9$  représente un groupement choisi parmi halogène, cyano,  $-\text{OR}_6$ ,  $-\text{NR}_6R_7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6R_7$  dans lesquels  $R_6$  et  $R_7$  sont tels que définis précédemment),

- $R_3$ ,  $R_4$ , identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié ou,

$R_3$  et  $R_4$  forment ensemble, avec atome d'azote qui les portent, un hétérocycle de 5 à 6 chaînons, monocyclique, contenant éventuellement au sein du système cyclique un second hétéroatome choisi parmi oxygène et azote,

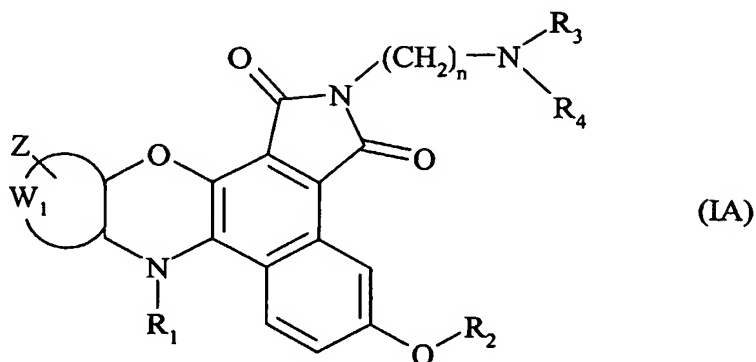
- $n$  représente un entier compris entre 1 et 6 inclus

leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que par aryle, on comprend un groupement phényle, naphtyle, dihydronaphtyle, tétrahydronaphtyle, indényle ou indanyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, et amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )

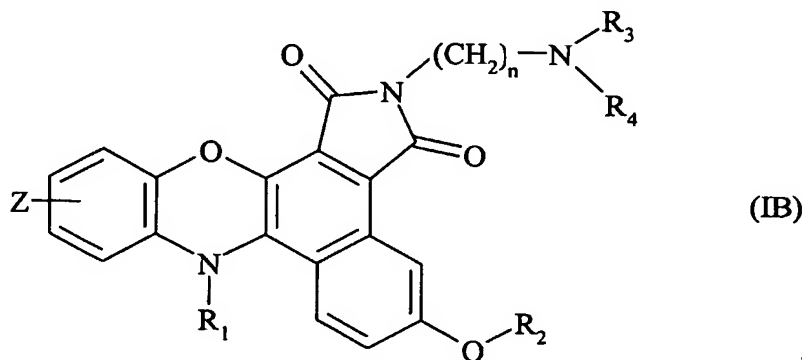
linéaire ou ramifié.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IA) :



- 5 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $W_1$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

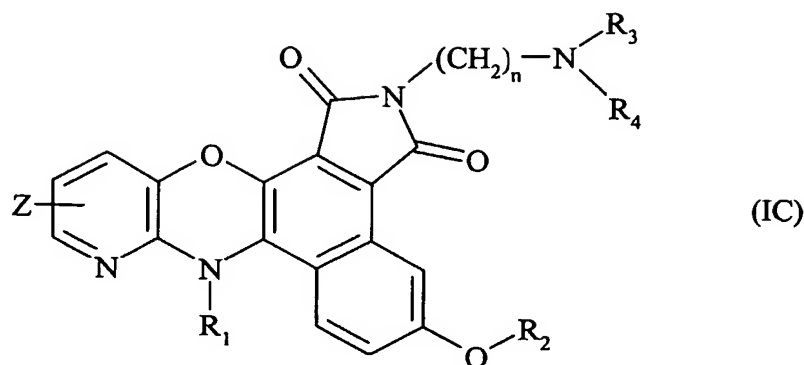
3. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IB) :



- 10 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis précédemment, leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 15 4. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IC) :





dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis précédemment, leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que  $Z$  représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
6. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement  $-C(O)-R_5$  dans lequel  $R_5$  représente plus particulièrement un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
7. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisés en ce que  $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement  $-CH_2CH_2O-R_8$  dans lequel  $R_8$  représente plus particulièrement un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
8. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisés en ce que  $n$  représente un nombre entier 2, leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

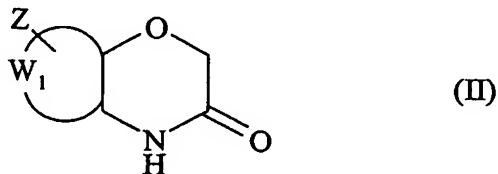
9. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisés en ce R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont le :

- 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-hydroxybenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione,
- 2-[2-(diéthylamino)éthyl]-5-hydroxybenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione,
- 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)-2,3-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-8-carbaldéhyde-1,3-dione,
- 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)benzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione,
- 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthylméthanesulfonate)benzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione,
- 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)benzo[e]pyrido[2',3':5,6][1,4]-oxazino[3,2-g]isoindole-1,3-dione,

leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

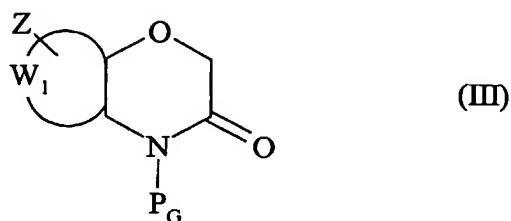
11. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



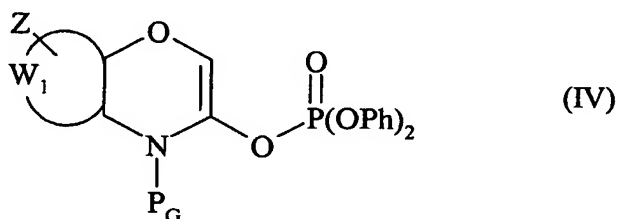
dans laquelle W<sub>1</sub> et Z sont tels que définis dans la formule (I),

composé de formule (II) dont on protège la fonction amine avec un groupement

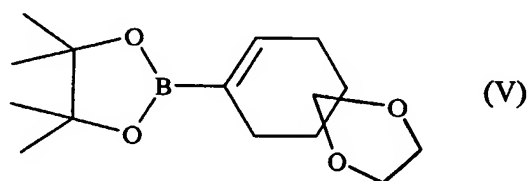
protecteur  $P_G$  bien connu de l'homme de l'art pour conduire au composé de formule (III) :



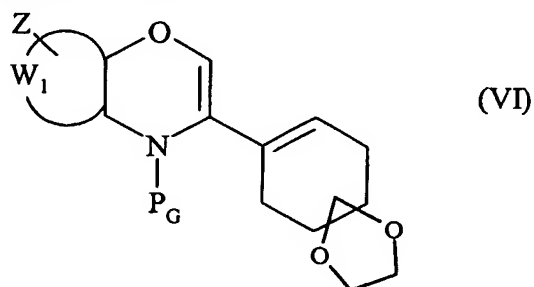
dans laquelle  $P_G$  représente un groupement tert-butyloxycarbonyl ou phénoxycarbonyl et  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment, composé de formule (III) qui est traité par du diisopropylamidure de lithium suivi de chlorophosphate de diphenyle pour conduire au composé de formule (IV) :



dans laquelle  $P_G$ ,  $W_1$ , et  $Z$  sont tels que définis précédemment, composé de formule (IV) qui est traité, en présence de chlorure de bis(triphenylphosphine)palladium, par un composé de formule (V) :



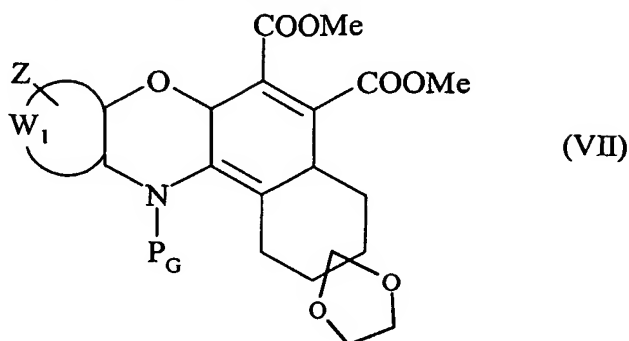
pour conduire au composé de formule (VI) :



dans laquelle  $P_G$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment, composé de formule (VI) qui est :

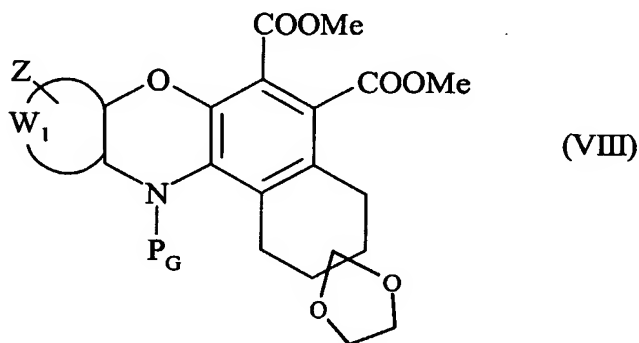
- soit traité sous atmosphère inerte, par de l'acétylène dicarboxylate de diméthyle,

pour conduire au composé de formule (VII) :

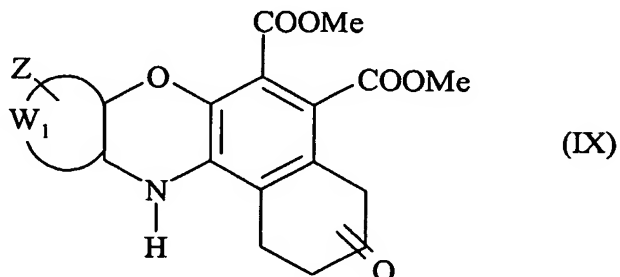


dans laquelle P<sub>G</sub>, W<sub>1</sub> et Z sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (VII) qui est :

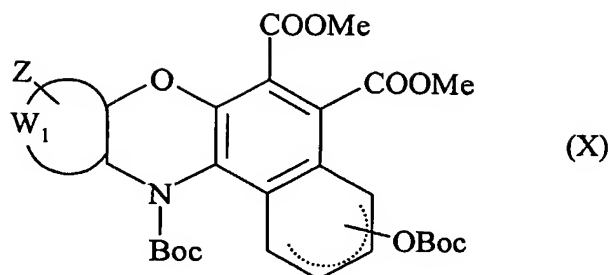
- 5 ♦ soit mis en présence de N-bromosuccinimide et de peroxyde de benzoyle, pour conduire au composé de formule (VIII) :




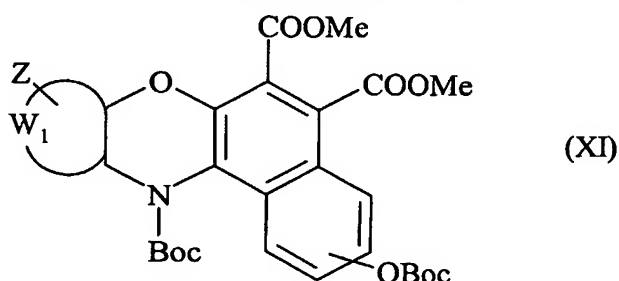
dans laquelle P<sub>G</sub>, W<sub>1</sub> et Z sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (VIII) qui est soumis à l'action d'acide chlorhydrique pour conduire au composé de formule (IX) :



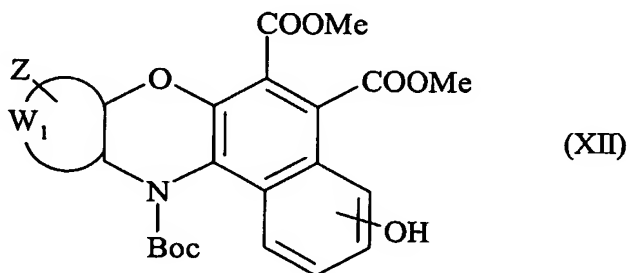
dans laquelle W<sub>1</sub> et Z sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (IX) qui est soumis à l'action de di-tert-butyl dicarbonate en présence de 4-diméthylaminopyridine, pour conduire au composé de formule (X) :



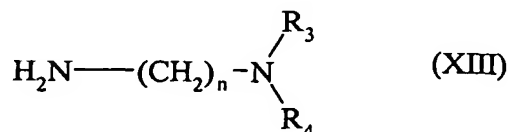
dans laquelle  représente une liaison simple ou double, Boc représente un groupement tert-butyloxycarbonyl et W<sub>1</sub> et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (X) qui est soumis à l'action de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone, pour conduire au composé de formule (XI) :



dans laquelle Boc, W<sub>1</sub> et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (XI) qui est soumis à l'action de méthanolate de sodium puis qui est hydrolysé pour conduire au composé de formule (XII) :

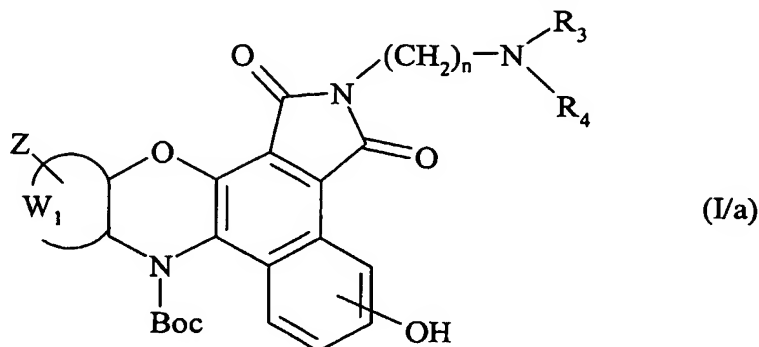


dans laquelle Boc, W<sub>1</sub> et Z sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (XII) qui est soumis à l'action d'un composé de formule (XIII) :

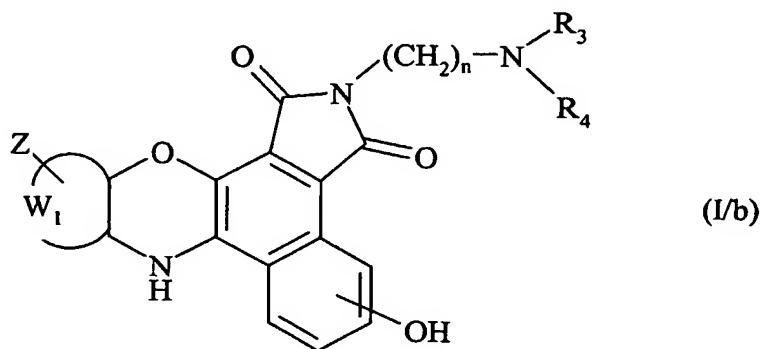


dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$  et  $n$  sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire au

composés de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :

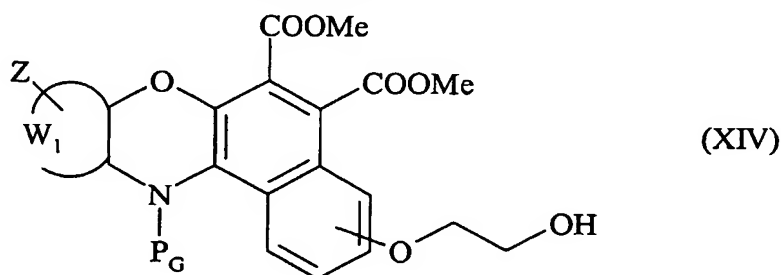


dans laquelle Boc, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, W<sub>1</sub>, Z et n sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (I/a) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de  
réaction que le composé de formule (VIII), pour conduire au composé de formule (I/b),  
cas particulier des composés de formule (I) :



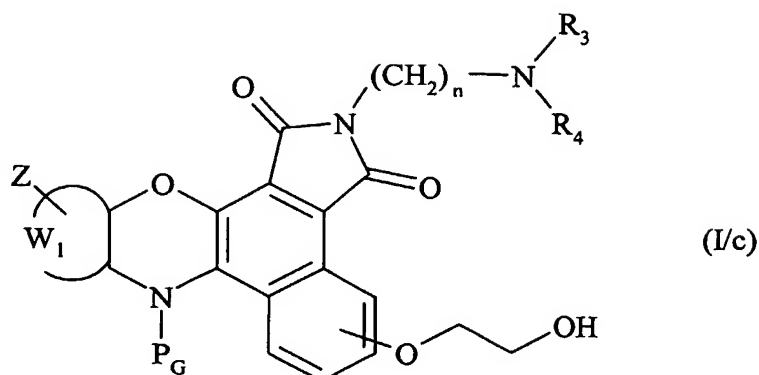
dans laquelle R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, W<sub>1</sub>, Z et n sont tels que définis précédemment,

♦ soit soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (X), pour  
conduire au composé de formule (XIV) :



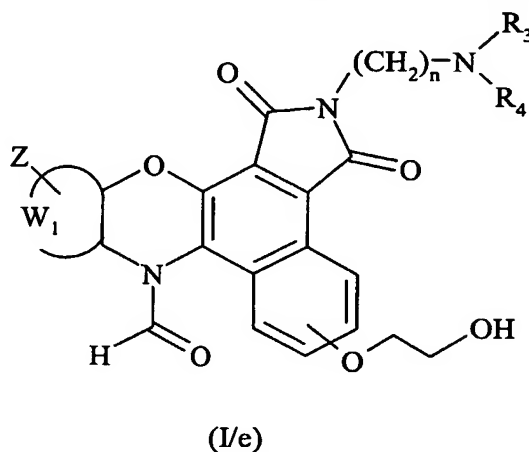
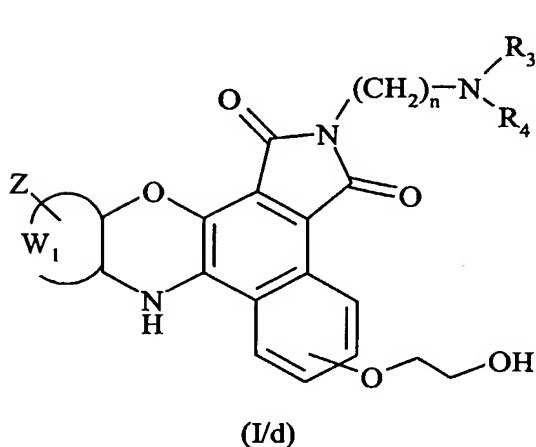
dans laquelle P<sub>G</sub>, W<sub>1</sub>, et Z sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (XIV) qui est soumis aux mêmes conditions de réaction que le  
composé de formule (XII), pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier

des composés de formule (I) :



dans laquelle  $P_G$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $W_1$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis précédemment,  
composés de formule (I/c) qui est :

- 5     ■ soit éventuellement soumis à l'action d'acide formique pour conduire aux composés de formule (I/d) et (I/e), cas particuliers des composés de formule (I) :

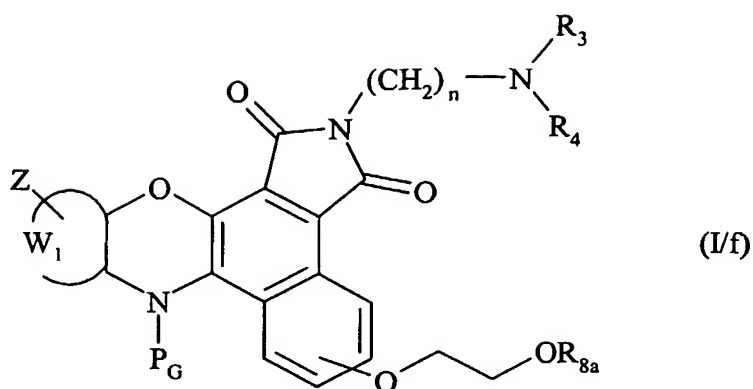


dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $W_1$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis précédemment,

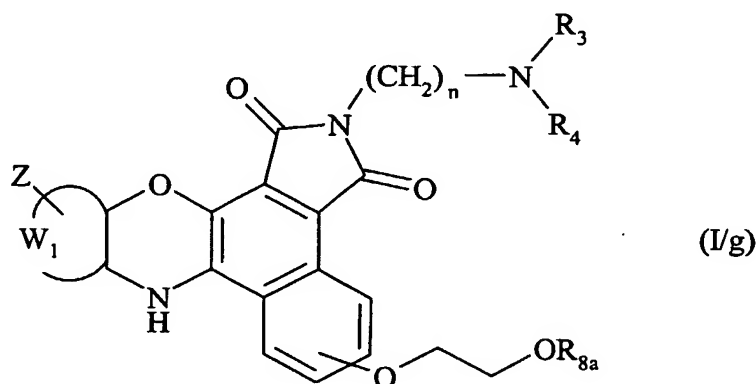
- 10     ■ soit éventuellement soumis à l'action d'un composé de formule (XV) :



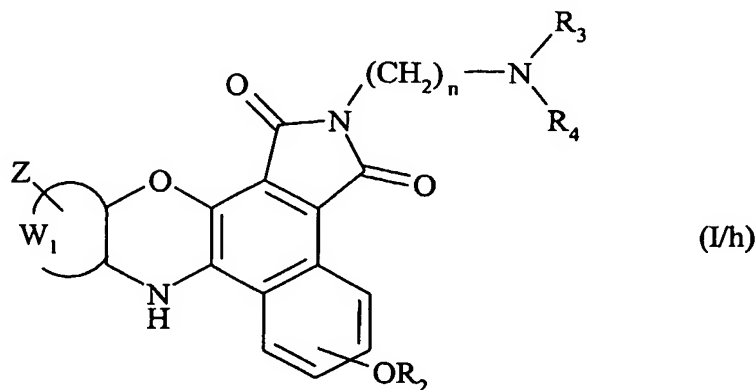
dans laquelle  $G$  représente un groupement partant et  $R_{8a}$ , différent de atome d'hydrogène, prend la même définition que  $R_8$  dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I),



dans laquelle  $P_G$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{8a}$ ,  $W_1$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis précédemment,  
composés de formule (I/f) dont on déprotège éventuellement la fonction amine selon  
des méthodes classiques de la synthèse organique pour conduire au composé de  
formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{8a}$ ,  $W_1$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis précédemment,  
les composés de formule (I/b), (I/d) et (I/g) forment les composés de formule  
(I/h) :



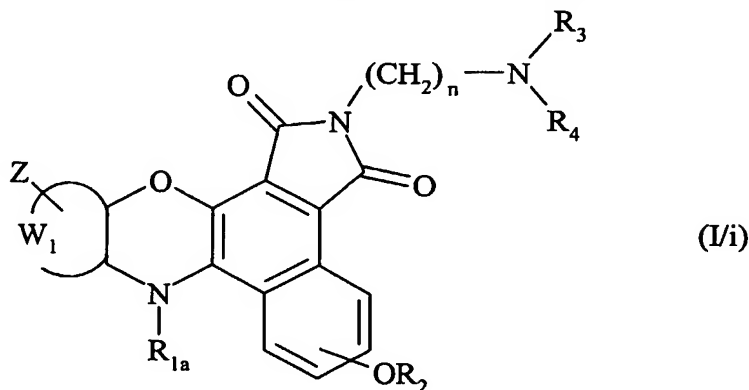
dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $W_1$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis précédemment,



composés de formule (I/h) qui sont éventuellement soumis à l'action d'un composé de formule (XVI) :

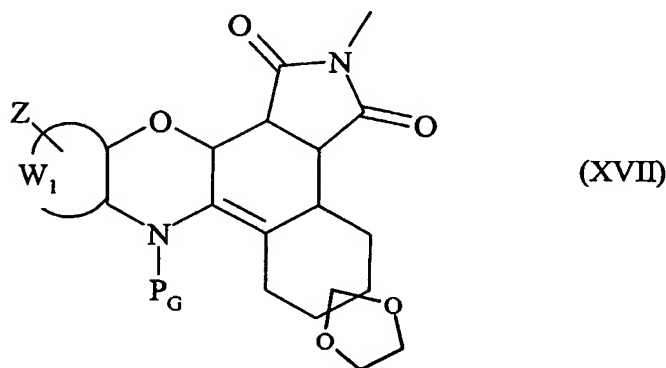


dans laquelle  $R_{1a}$ , différent de atome d'hydrogène, prend la même définition que  $R_1$  dans la formule (I) et G est tel que défini précédemment, pour conduire au composé de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I) :



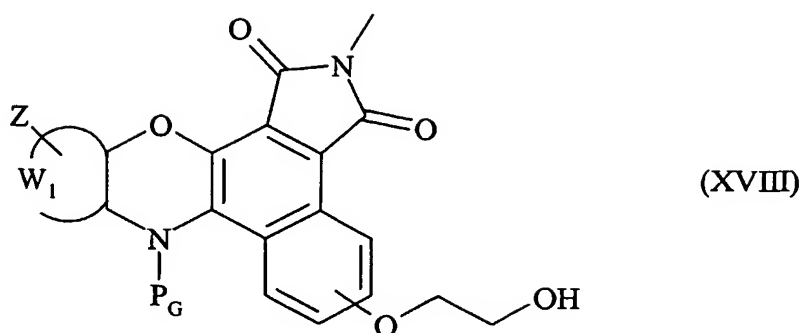
dans laquelle  $R_{1a}$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $W_1$ , Z et n sont tels que définis précédemment,

- soit traité avec du N-méthylmaléimide, pour conduire au composé de formule (XVII) :



dans laquelle  $P_G$ ,  $W_1$  et Z sont tels que définis précédemment,

composé de formule (XVII) qui est soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (VII) pour conduire au composé de formule (XVIII) :



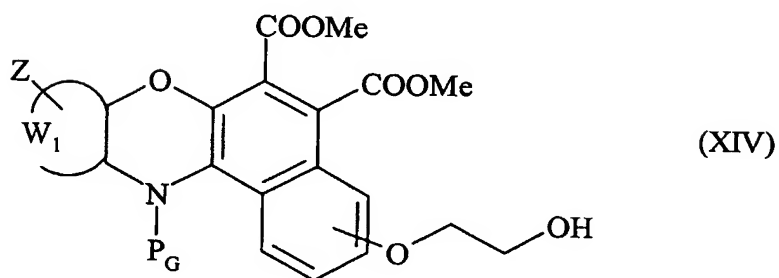
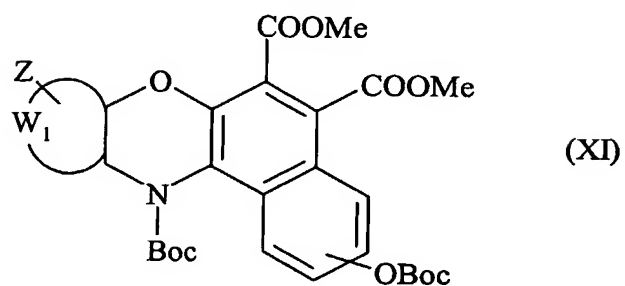
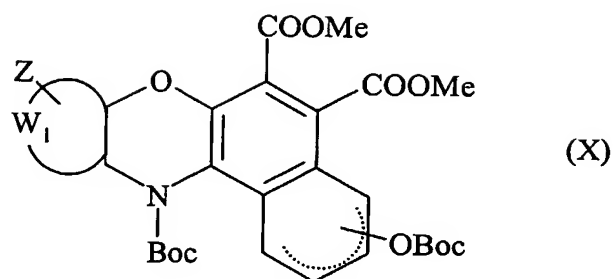
dans laquelle  $P_G$ ,  $W_1$ , et  $Z$  sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (XVIII) qui est soumis aux mêmes conditions de réactions que le  
composé de formule (XII) pour conduire au composé de formule (I/d) tel que décrit  
précédemment,

les composés de formule (I/a) à (I/i) forment l'ensemble des composés de formule (I),  
que l'on purifie le cas échéant, selon des techniques classiques de purification, qui  
peuvent si on le désire, être séparés en leurs différents isomères, selon une technique  
classique de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs N-oxydes et,  
le cas échéant, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement  
acceptable.

12. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé  
de formule (I), selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, seul ou en  
combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques,  
pharmaceutiquement acceptables.

13. Compositions pharmaceutiques selon le revendication 12, utile en tant que  
médicament, dans le traitement des cancers.

14. Composés de formule (X), (XI) et (XIV) :



utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse des composés de formule (I).

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**